PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07H 5/10, 3/06, A61K 31/70, C08B 37/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 97/45436

A1

DE

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

4. Dezember 1997 (04.12.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/02393

(22) Internationales Anmeldedatum:

9. Mai 1997 (09.05.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 21 177.8

24. Mai 1996 (24.05.96)

DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Anderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, GE, HU,

IL, JP, KR, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,

MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE,

(DE). (72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMIDT, Richard, R. [DE/DE]; Grossherzog-Friedrich-Strasse 11, D-78465 Konstanz (DE). RADEMANN, Jörg [DE/CH]; Bergstrasse 31, CH-8280 Kreuzlingen (CH).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-

TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(54) Title: CARBOHYDRATE DERIVATIVES AND THEIR SOLID-PHASE SYNTHESIS

(54) Bezeichnung: KOHLENHYDRATDERIVATE UND IHRE SYNTHESE AN FESTER PHASE

(57) Abstract

The invention relates to carbohydrate derivatives of formula (I), a process for their production and their use.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Kohlenhydratderivate der Formel (I), ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

(1)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL.	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadachikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	· UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		
			•				

Kohlenhydratderivate und ihre Synthese an fester Phase

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Kohlenhydratderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

In der klassischen Wirkstoffsuchforschung wurde die biologische
10 Wirkung neuer Verbindungen in einem Zufalls-Screening am ganzen
Organismus beispielsweise der Pflanze oder dem Mikroorganismus
getestet. Dabei war die biologische Testung gegenüber der Synthesechemie der limitierende Faktor. Durch die Bereitstellung molekularer Testsysteme durch die Molekular- und Zellbiologie hat
15 sich die Situation drastisch verändert.

Für die moderne Wirkstoffsuchforschung wurden und werden zur Zeit eine Vielzahl von molekularen Testsystemen wie beispielsweise Rezeptorbindungsassays, Enzymassays und Zell-Zellinteraktions-

- 20 assays entwickelt. Die Automatisierung und Miniaturisierung dieser Testsysteme ermöglicht einen hohen Probendurchsatz. Durch diese Entwicklung läßt sich in immer kürzerer Zeit eine immer größere Anzahl an Chemikalien auf ihre biologische Wirkung im Zufalls-Screening und damit auf eine mögliche Verwendung als
- 25 Leitstruktur für einen Wirkstoff in der Medizin, Tiermedizin oder im Pflanzenschutz testen.

Ein modernes automatisiertes Testsystem ermöglicht in einem Massenscreening die Prüfung von 100.000 und mehr Chemikalien 30 pro Jahr auf ihre biologische Wirkung.

Die klassische Synthesechemie wurde durch diese Entwicklung zum limitierenden Faktor in der Wirkstoffsuchforschung.

35 Soll die Leistungsfähigkeit dieser Testsysteme voll ausgeschöpft werden, muß die Effizienz der chemischen Wirkstoffleitstruktursynthese beträchtlich gesteigert werden.

Zu dieser erforderlichen Effizienzsteigerung kann die kombinato40 rische Chemie einen Beitrag leisten, insbesondere wenn sie sich
automatisierter Festphasensynthesemethoden bedient (s. z.B. Übersichtsartikel J. Med. Chem. 1994, 37, 1233 und 1994, 37, 1385).
Die kombinatorische Chemie ermöglicht die Synthese einer breiten
Vielfalt unterschiedlicher chemischer Verbindungen, sogenannter

45 Substanzbibliotheken. Die Synthese an der Festphase hat den Vorteil, daß Nebenprodukte und überschüssige Reaktanten leicht entfernt werden können, so daß keine aufwendige Reinigung der Pro-

dukte notwendig ist. Die fertigen Syntheseprodukte können direkt, d.h. trägergebunden, oder nach Abspaltung von der festen Phase dem Massenscreening zugeführt werden. Auch Zwischenprodukte können im Massenscreening geprüft werden.

5

Bisher beschriebene Anwendungen beschränken sich überwiegend auf das Peptid- und Nukleotidgebiet (Lebl et al., Int. J. Pept. Prot. Res. 41, 1993: 203 und WO 92/00091) oder ihre Derivate (WO 96/00391). Da Peptide und Nukleotide als Pharmaka wegen ihrer 10 ungünstigen pharmakologischen Eigenschaften nur begrenzt einsetzbar sind, ist es wünschenswert, die von der Peptid- und Nukleotidenie her bekannten und bewährten Festphasensynthesemethoden für die synthetische organische Chemie zu nutzen.

- 15 In US 5 288 514 wird über eine der ersten kombinatorischen Festphasensynthesen in der organischen Chemie außerhalb der Peptidund Nukleotidchemie berichtet. US 5 288 514 beschreibt die sequentielle Synthese von 1,4-Benzodiazepinen an fester Phase.
- 20 WO 95/16712, WO 95/30642 und WO 96/00148 beschreiben weitere Festphasensynthesen potentieller Wirkstoffe in der kombinatorischen Chemie.
- Um die Möglichkeiten der modernen Testsysteme im Massenscreening 25 voll ausnutzen zu können, ist es jedoch notwendig, ständig neue Verbindungen mit einer möglichst hohen strukturellen Diversität in das Massenscreening einzuspeisen. Durch dieses Vorgehen läßt sich die Zeit zur Identifizierung und Optimierung einer neuen Wirkstoffleitstruktur beträchtlich verkürzen.

30

Es ist deshalb erforderlich, ständig neue diverse, kombinatorische Festphasensynthesen zu entwickeln. Dabei ist es sinnvoll, sich an biologisch wirksamen Verbindungen zu orientieren.

- 35 Kohlenhydrate und deren Derivate sind in vielen Bereichen gesuchte, schwer zu synthetisierende Verbindungen. So werden einige Polysaccharide wie beispielsweise das Schizophylhan als Antitumormittel verwendet.
- 40 Eine Vielzahl von Antibiotika besitzen Kohlenhydratreste wie Antibiotika aus der Gruppe der Makrolide, Anthracycline oder Endiine oder bestehen vollständig aus Kohlenhydraten wie das Streptomycin, das z.B. in der Tiermedizin oder bei der Behandlung von Pflanzenkrankheiten verwendet wird.

3

Glycokonjugate wie Glycoproteine und/oder Glycolipide spielen eine entscheidende Rolle bei der Zell-Zell-Interaktion, bei der Transformation von normalen Körperzellen zu Tumorzellen und bei entzündlichen oder allergenen Prozessen im Körper. So ist beispielsweise Sialyl-Lewis X ein intensiv beforschtes Glycokonjugat, das sich durch seine entzündungshemmende Wirkung auszeichnet.

Von Schuster et al. (Abstr. Pap. Am. Chem. Soc., 1994, 207 Meet. 10 Pt. 1, CARB29 und J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 1135-36) wird eine enzymatische Festphasensynthese eines Kohlenhydratderivats mittels Glycosyltransferasen beschrieben. Schuster et al. benutzen für ihre Synthese ein Glycopeptid, das über einen durch Proteasen spaltbaren Linker an einen Aminopropylsilicagelträger 15 gebunden wurde. Dieses Glycopeptid dient als Akzeptor für Glycosyltransferasen katalysierte Glycosylierungsreaktionen zum Aufbau eines Sialyl·Lewis X·Restes. Von Nachteil bei dieser Methode ist, daß Glycosyltransferasen empfindliche, nicht allgemein und in beliebiger Menge zugängliche enzymatische Katalysatoren sind. Ein 20 vollständiger Umsatz der Reaktanten konnte nicht erreicht werden, so daß Reaktionsgemische nach der Abspaltung erhalten wurden. Ihre hohe, für die einzelne Reaktion vorteilhafte Spezifität führt dazu, daß nicht jeder Zucker und jede Position an den verschiedenen Zuckern durch enzymatische Glycosylierungsreaktionen 25 zugänglich ist. Der verwendete Protease spaltbare Linker ist für die chemische Zuckersynthese nur bedingt geeignet, so daß eine Kombination von chemischer und enzymatischer Zuckersynthese um alle Zucker und Positionen am Zucker gleich gut zu erreichen, mit diesem Linker nicht möglich ist.

30

In J. Am. Chem. Soc. (1994, 116, 6953 ff.) beschreibt Kahn et al. eine Kohlenhydratsynthese an einem Thiophenolharz. Nachteilig bei dieser Methode ist, daß die Abspaltung des Glycosids die Verwendung des giftigen und schwer abtrennbaren Quecksilbertri35 fluoracetats erfordert. Dadurch ist eine weitere Aufreinigung der Syntheseprodukte erforderlich. Die Abspaltung des Glycosids vom Träger führt außerdem nur zu den freien Zuckern, ohne daß an der gespaltenen Bindung eine neue Bindung geknüpft und damit ein neuer Substituent eingeführt werden kann.

40

Die Glycosylierungsreaktion läßt sich bei dieser Methode nur mit hochreaktiven Sulfoxiden bei tiefen Temperaturen durchführen, wobei außerdem sehr stabile Schutzgruppen erforderlich sind.

45 Die von Daniskefsky et al. beschriebene Festphasensynthese (Science, 260, 1993, 1307 ff und 269, 1995, 202 ff) von Glycosiden sind auf Glycale als Edukte d.h. als Donoren beschränkt. AuBerdem lassen sich nur 1-6 glycosidische Bindungen knüpfen und wie bei Kahn et al. kann bei der Abspaltung vom Träger kein neuer weiterer Substituent eingeführt werden.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein schnelles und effizientes Herstellverfahren von Kohlenhydratderivaten an der festen Phase bereitzustellen, das die oben genannten Nachteile nicht aufweist und die Anforderungen der kombinatorischen Chemie erfüllt.

10

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von Kohlenhydratderivaten der Formel I gefunden

20 .

in der die Variable und Substituenten folgende Bedeutung haben:

(P) eine feste Phase

(L) ein aliphatischer Linker mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen,

25 R1 CHR5R6, R5

 R^2 , R^3 , R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, XH, substituiertes oder unsubstituiertes

$$C_1-C_{20} \text{ Alkyl} \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_n X$$

30

$$C_3-C_{10}$$
 Cycloalkyl — $(Q)_m$ — $(C)_n$ $(C)_n$ $(C)_n$

35

Aryl
$$(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_n X$$
,

40

Hetaryl
$$(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_n X$$
,

45
$$C_3 - C_{20} - Alkenyl - (Q)_m - (C)_m X$$

 $(C_1-C_4-Alkyl)_3SiO$, Diaryl $(C_1-C_5-Alkyl)SiO$, Aryl $(C_1-C_5-Dialkyl)SiO$ oder R^7 und m=0,1; n=0,1; p=0,1

oder zwei benachbarte Reste R², R³, R⁴, R⁶ unabhängig voneinander 5 ein substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkylidenacetal oder ein Alkylidenacetal bilden,

 R^5 Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes $C_1-C_{20}-Alkyl$, C_3-C_{20} Alkenyl, Arylalkylen oder Aryl,

10

R⁶ Wasserstoff, XH, substituiertes oder unsubstituiertes

$$C_1-C_{20}$$
 Alkyl— $(Q)_m$ — $(C)_n$ X ,

15

$$C_3-C_{10}$$
 Cycloalkyl — $(Q)_m$ $(C)_m$ $(C)_n$ $(C)_n$

20

Aryl
$$(C_1 - C_5 \text{ Alkylen})_p \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_n X$$

25

Hetaryl
$$(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p - (Q)_m - (C)_n \times$$

30

$$C_3-C_{20}-Alkenyl-(Q)_m-(C)_n X$$
,

 $(C_1-C_4-Alkyl)_3SiO$, Diaryl $(C_1-C_5-Alkyl)SiO$, Aryl $(C_1-C_5-Dialkyl)SiO$ oder R^7 und m=0,1; p=0,1 oder $(Aryl)_3CO$,

35

R7 eine Verbindung der Formel IV bedeutet

wobei die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} folgende Bedeutung haben:

R8, R9, R10 unabhängig voneinander, die für die Reste R2, R3, R4 beschriebene Bedeutung haben und gleich oder verschieden von den Resten R2, R3, R4 sein können,

R¹¹ CHR⁵R⁶, R⁵ 5 oder-zwei benachbarte Reste R8, R9, R10, R6 unabhängig voneinander ein substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkylidenacetal oder ein Alkylidenacetal bilden können,

O, NH 10 0

> Х O. NR¹²

O, S Y

R12 Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes C1-C10Alky1, C3-C8-Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl

15 dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

20

in der Z ausgewählt ist aus der Gruppe

25 N3, Halogen,

OCH2CH2CH2CH=CH2, OPO2H2, S-Aryl, S-Alkyl 30

bedeutet, in Gegenwart eines Promotors an eine funktionalisierte feste Phase der Formel III

koppelt.

40 Die Erfindung betrifft außerdem neue Kohlenhydratderivate und ihre Verwendung.

Als feste Phase (P) können in dem erfindungsgemäßen Verfahren Träger, wie sie aus der Festphasen-Peptidsynthese bekannt sind,

45 verwendet werden. Nutzbare Träger können, soweit sie mit der verwendeten Synthesechemie kompatibel sind aus einer Vielzahl von Materialien bestehen. Die Größe der Träger kann je nach Material

7

in weitem Rahmen variiert werden. Bevorzugt werden Partikel im Bereich von 1 μm bis 1,5 cm als Träger verwendet, besonders bevorzugt bei polymeren Trägern Partikel im Bereich zwischen 1 μm und 150 μm .

5

Die Form der Träger ist beliebig, bevorzugt sind sphärische Partikel. Die Träger können in ihrer Größenverteilung homogen oder heterogen sein, bevorzugt sind homogene Partikelgrößen.

10 Geeignete feste Phasen (P) sind beispielsweise Keramik, Glas, Latex, funktionalisierte quervernetzte Polystyrole, Polyacrylamide, Silicagele, oder Harze.

Um eine Anknüpfung des Reaktanten bzw. eine Abspaltung des
15 Syntheseproduktes nach der Synthese zu ermöglichen, muß der
Träger geeignet funktionalisiert oder mit einem Linker versehen
sein, der eine entsprechende funktionelle Gruppe besitzt.
Bevorzugt geeignete Träger bzw. Träger-Linker-Konjugate sind
beispielsweise Chlorbenzylharz (Merrifieldharz), Rink-Harz

20 (Novabiochem), Sieber-Harz (Novabiochem), Wang-Harz (Bachem), Tentagel-Harze (Rapp-Polymere), Pega-Harz (Polymer Laboratories) oder Polyacrylamide. Besonders bevorzugt ist als Träger Chlorbenzylharz.

25 Zur Anknüpfung des bevorzugten aliphatischen Linkers (Formel VI)

mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei Y Sauerstoff oder Schwefel 30 bedeutet, an die feste Phase, ist diese gegebenenfalls in dem Fachmann bekannterweise zu modifizieren.

Beispielsweise können feste Phasen auf Basis von Polyacrylamiden mit 4-Chlormethylbenzoesäure so derivatisiert werden, daß der 35 Linker (= Formel VI) an die feste Phase angeknüpft werden kann und diese so in geeigneter Weise für die Synthese funktionalisiert werden kann (Schema I).

40

45

Schema I:

2)
$$P - NH$$
 $C1 + HY - L - SH$

20

$$DBU \qquad P - NH \qquad Y - L - SH$$

25
$$= P - Y - L - SH$$

Die Amidbindung (1) zwischen dem Träger und der 4-Chlormethylbenzoesäure kann in Lösungsmittel mit Hilfe von beispielsweise

30 Diisopropylcarbodiimid (=DIC) geknüpft werden. Weitere zur Knüpfung der Amidbindung geeigneten Kupplungsreagenzien sind beispielsweise TBTU, HBTU, BOP oder PYBOP (Lit.: Int. J. Peptide Prot. Rev. 35, 1990: 161-214). Ist Y ein Sauerstoff, wird der vorhandene Schwefel des Linkers mit einer Schutzgruppe z. B.

35 Trityl versehen. Diese Technik kann auch im Falle von Y gleich Schwefel verwendet werden. Die Kupplung des bevorzugten Linkers mit Y = S an den Träger kann aber auch direkt ohne Schutzgruppe erfolgen.

- 40 Als Lösungsmittel für die Bildung der funktionalisierten festen Phase eignen sich aprotische, unpolare oder polare Lösungsmittel, beispielsweise DMF, CH₂Cl₂, DMSO oder THF. Es können einzelne Lösungsmittel oder Gemische verwendet werden.
- 45 Zur Bestimmung der Konzentration der Thiolgruppen der Linker verknüpften festen Phase wurde durch Elementaranalyse der Prozentgehalt der verschiedenen Elemente wie C, H, S usw. bestimmt. Der

9

S-Gehalt der festen Phase ist ein Maß für die freien Thiolgruppen am Träger. Die Thiolgruppenkonzentration liegt im Bereich von 0,05 bis 0,9 mMol/g Harz, bevorzugt zwischen 0,2 bis 0,6 mMol/g Harz.

5

Der Linker (= L) kann verzweigt oder unverzweigt, chiral oder achiral sein.

Als Dithiole seien beispielsweise 1,3-Propandithiol, 1,2-Propan10 dithiol, 1,2-Butandithiol, 1,3-Butandithiol, 1,4-Butandithiol,
2,3-Butandithiol, 1,2-Pentandithiol, 1,3-Pentandithiol,
1,4-Pentandithiol, 1,5-Pentandithiol, 2,4-Pentandithiol,
2-Methyl-1,4-Butandithiol, 1,2-Hexandithiol, 1,3-Hexandithiol,
1,4-Hexandithiol, 1,5-Hexandithiol, 1,6-Hexandithiol, 2,3-Hexan15 dithiol, 2,4-Hexandithiol, 2,5-Hexandithiol, 2-Methyl-1,5-Pentandithiol, 1,5-Dithiomethylcyclohexan oder 3-Methyl-1,5-Pentandithiol genannt.

Die Reaktion (2) wird zwischen 30 und 100°C, bevorzugt zwischen 20 20 und 50°C durchgeführt.

Die Abspaltung des Syntheseprodukts I von der festen funktionalisierten Phase kann in Gegenwart mindestens eines thiophilen Reagenz und mindestens eines Alkohols erfolgen.

25

Als thiophile Reagentien kommen beispielsweise Dimethyl-(methyl-thio-)sulfoniumtriflat (= DMTST) oder das korrespondierende Dimethyl-(methylthio-)tetrafluorborat (=DMTSB) in Frage. Weitere geeignete Reagentien werden z.B. von Waldmann H. in Nachr. Chem.

- 30 Tech. Lab. 39, 1991, 675-682 beschrieben. Das Syntheseprodukt I läßt sich außerdem leicht vom Linker der funktionalisierten festen Phase mit Bromonium-Ionen in Lösungsmittel: Wassergemischen abspalten, bevorzugt Aceton: Wasser besonders bevorzugt Aceton: Wasser (9:1), dabei werden die freien Zucker erhalten. Als Alko-
- 35 hole kommen prinzipiell alle Alkohole wie primäre oder sekundäre Alkohole, ein- oder mehrwertige Alkohole in Frage. Beispielhaft seien hier verzweigte oder unverzweigte, gesättigte oder einfach oder mehrfach ungesättigte C₁-C₂₀-Alkohole wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, 1-Butanol, 2-Butanol,
- 40 2-Methyl-1-Propanol, 1-Pentanol, 2-Pentanol, 3-Pentanol,
 2-Methyl-1-Butanol, 3-Methyl-1-Butanol, 2-Methyl-3-Butanol,
 3-Methyl-2-Butanol, Hexanol, Heptanol, Oktanol, Nonanol, Dekanol,
 Undekanol, Dodekanol, Tridekanol, Tetradekanol, Pentadekanol, Hexadekanol, Heptadekanol, Oktadekanol, Nonadekanol, Eicosanol oder
- 45 von Fettsäuren wie Palmitinsäure, Palmitoleinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Eicosatriensäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure abgeleitete Fettalkohole genannt. Weiter seien beispielhaft

Alkohole aus dem Terpenoidstoffwechsel genannt wie Menthol, Geraniol, Farnesol oder mehrwertige Alkohole wie Glycol, Glycerin, Pentite wie Adonit, Arabit oder Xylit, Hexite wie Sorbit, Dulcit oder Mannit.

5

Ebenfalls geeignet sind Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, Mandelsäure, Pantoinsäure, 3-Phenylmilchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, 3-Hydroxybuttersäure, 4-Hydroxybuttersäure, β -Hydroxyisobuttersäure, Weinsäure, Zitronensäure, oder die verschiedenen

- 10 Hydroxyfettsäuren in Form ihrer Ester oder Steroide wie Cholsäure, Deoxycholsäure in Form ihrer Ester, Corticosteron, Aldosteron, Östron, Östradiol, Testosteron, oder Ecdyson.
- Auch Zucker wie Glucose, Galactose, Mannose, Fucose, Xylose,
 15 Arabinose, Altrose, Allose, Rhamnose, Gulose, Idose, Talose,
 Fructose, Sorbose, Tagatose, Ribose, Desoxyribose, Aminozucker
 wie N-Acetylneuraminsäure, N-Acetyl-D-Glucosamin, N-AcetylD-Galactosamin, N(α-D-Glucopyranosyl)methylamin, D-Glucosamin,
 (2-Amino-2-desoxy-D-glucose), N-Acetyl-muraminsäure, D-Galactosa-
- 20 min(2-Amino-2-desoxy-D-galactose) oder Disaccharide wie Maltose, Lactose, Chitobiose, Cellobiose oder Oligosaccharide sind als Polyole in allen ihren stereoisomeren Formen (α oder β -Konfiguration) und allen ihren möglichen Bindungstypen [α -(1,3)-, α -(1,4)-, α -(1,6)-, β -(1,2)-, β -(1,3)-, β -(1,4)-, β -(1,6)-]
- 25 bei Oligosacchariden für die Abspaltung geeignet.

 R^1 bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I, II und V CHR^5R^6 und R^5 .

30 Für R^5 seien Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes C_1 - C_{20} -Alkyl, C_3 - C_{20} -Alkenyl, Arylalkylen oder Aryl genannt.

Als Alkylreste seien verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_{20} -Alkyl-ketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl,

- 35 n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl,
- 40 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl,
 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl,
 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl,
 n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl,
- 45 n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder n-Eicosyl genannt.

11

Als Substituenten kommen ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Carboxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl in Frage.

5

Als Alkenylreste seien verzweigte oder unverzweigte C3-C20-Alkenylketten wie beispielsweise Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-1-butenyl, 2-Methyl-1-butenyl, 10 3-Methyl-1-butenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-1propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 15 5-Hexenyl, 1-Methyl-1-pentenyl, 2-Methyl-1-pentenyl, 3-Methyl-1-pentenyl, 4-Methyl-1-pentenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 2-Methyl-4-pentenyl, 20 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-1-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-1-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 25 2,3-Dimethyl-1-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-1-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-1-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl,

1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-1-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-30 2-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-2propenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 1-Octenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, Nonenyl, Dekenyl, Undekenyl, Dodekenyl, Tridekenyl, Tetradekenyl, Pentadekenyl,

35 Hexadekenyl, Heptadekenyl, Octadekenyl, Nonadekenyl oder Eicoxenyl genannt.

Als Substituenten kommen ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy,

40 Alkyl, Aryl, Alkoxy, Carboxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl in Frage.

Als Arylalkylenreste seien verzweigtkettige oder unverzweigtkettige Phenyl-(C1-C5-Alkylen) - oder Naphthyl-(C1-C5-Alkylen)-Re-

45 ste wie Phenylmethylen, Phenylethylen, Phenylpropylen, Phenyl-1-methylethylen, Phenylbutylen, Phenyl-1-methylpropylen, Phenyl-2-methylpropylen, Phenyl-1,1-dimethylethylen, Phenylpentylen, Phenyl-1-methylbutylen, Phenyl-2-methylbutylen, Phenyl-3-methylbutylen, Phenyl-2,2-dimethylpropylen, Phenyl-1-ethylpropylen, Naphthylmethylen, Naphthylethylen, Naphthylpropylen, Naphthyl-1-methylethylen, Naphthylbutylen, Naphthyl-1-methylpropylen, Spylen, Naphthyl-2-methylpropylen, Naphthyl-1,1-dimethylethylen, Naphthylpentylen, Naphthyl-1-methylbutylen, Naphthyl-2-methylbutylen, Naphthyl-2-methylbutylen, Naphthyl-2-dimethylpropylen, oder Naphthyl-1-ethylpropylen, sowie ihre isomeren oder stereoisomeren Formen genannt. Als Arylreste seien substituierte oder unsubstituierte Phenyl- oder Naphthylreste genannt.

Die Arylalkylreste oder Arylreste können gegebenenfalls mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Borm, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder anderen Resten 15 substutiert sein.

Für R⁶ seien Wasserstoff, XH, substituiertes oder unsubstituiertes

20
$$C_1 - C_{20} - \text{Alkyl} + Q \xrightarrow{0}_{m} C \xrightarrow{0}_{n} X$$
,

$$C_3 - C_{10} - Cycloalkyl + Q \rightarrow_{m} C \rightarrow_{n} X ,$$

30
$$\operatorname{Aryl}(C_1 - C_5 - \operatorname{Alkylen})_p \leftarrow Q \xrightarrow{m} \begin{pmatrix} 0 \\ \parallel \\ C \\ \end{pmatrix}_n \times ,$$

Hetaryl (C₁-C₅-Alkylen)
$$Q \rightarrow Q \rightarrow X$$
,

C₃-C₂₀-Alkenyl-
$$\left(-Q\right)_{m}$$
 $\left(C\right)_{n}$ X,

45

 $(C_1-C_4Alkyl)_3SiO$, Diaryl $(C_1-C_5Alkyl)SiO$, Aryl $(C_1-C_5-Dialkyl)SiO$ oder R^7 genannt, wobei Q Sauerstoff oder NH, X Sauerstoff oder NR¹², m, n und p unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten.

5 Als Alkylreste seien in der Formel

$$C_1-C_{20}-Alkyl+Q \rightarrow (C)_m \times ,$$

10

verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_{20} -Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl,

- 15 n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl,
 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,
 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,
 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-
- 20 propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl,
 n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder
 n-Eicosyl genannt.

25 Als Cycloalkylreste in der Formel

$$C_3-C_{10}-Cycloalkyl+Q \xrightarrow{0}_{m} C \xrightarrow{0}_{n} x$$
,

30

seien verzweigte oder unverzweigte C₃-C₁₀-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclo-35 propyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclypropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclo-

- 40 Die Cycloalkylreste können ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein oder Heteroatome wie S, N und O im Ring enthalten.
- 45 Als Arylalkylreste in der Formel

nonyl oder Cyclodecyl genannt.

$$\operatorname{Aryl}\left(C_{1}\text{-}C_{5}\text{-}\operatorname{Alkylen}\right)_{p} \stackrel{\bigcirc}{+} Q \xrightarrow{m} \stackrel{\bigcirc}{\stackrel{\square}{\times}} X ,$$

seien verzweigtkettige oder unverzweigtkettige
Phenyl-(C1-C5-Alkylen) - oder Naphthyl-(C1-C5-Alkylen)-Reste wie
Phenylmethylen, Phenylethylen, Phenylpropylen, Phenyl-1-methyle10 thylen, Phenylbutylen, Phenyl-1-methylpropylen, Phenyl-2-methylpropylen, Phenyl-1,1-dimethylethylen, Phenylpentylen,
Phenyl-1-methylbutylen, Phenyl-2-methylbutylen, Phenyl-3-methylbutylen, Phenyl-2,2-dimethylpropylen, Phenyl-1-ethylpropylen,
Naphthylmethylen, Naphthylethylen, Naphthylpropylen,

15 Naphthyl-1-methylethylen, Naphthylbutylen, Naphthyl-1-methylpropylen, Naphthyl-2-methylpropylen, Naphthyl-1,1-dimethylethylen, Naphthylpentylen, Naphthyl-1-methylbutylen, Naphthyl-2-methylbutylen, Naphthyl-3-methylbutylen, Naphthyl-2,2-dimethylpropylen, oder Naphthyl-1-ethylpropylen, sowie ihre isomeren oder stereoisomeren Formen genannt.

Unter Aryl sind beispielsweise Phenyl, Methoxyphenyl oder Naphthyl, oder aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Ringsystem sowie bis zu 24 weiteren C-Ato-25 men, die weitere nicht aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 3 bis 8 C-Atomen im Ring bilden können, zu verstehen, die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein können. Bevorzugt sind ggf. substituierte Phenyl, Methoxyphenyl und Naphthyl.

Unter Hetaryl(alkylen)reste in der Formel

35 Hetaryl (C₁-C₅-Alkylen)
$$_{p}$$
 $+$ $Q \rightarrow_{m}$ $C \rightarrow_{n} X$,

sind Hetarylreste, die einfache oder kondensierte aromatische
40 Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 5- bis
7-gliedrigen Ringen, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefelund/oder Sauerstoffatome enthalten, zu verstehen, und ggf. mit
einer verzweigten oder unverzweigten C₁-C₅-Alkylenkette wie
Methylen, Ethylen, n-Propylen, 1-Methylethylen, n-Butylen, 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, n-Pentylen,

1-Methylbutylen, 2-Methylbutylen, 3-Methylbutylen, 2,2-Dimethylpropylen oder 1-Ethylpropylen verbunden sind.

Als Alkenylreste in der Formel

5

$$C_3 \cdot C_{20} \cdot Alkenyl - \left(Q \xrightarrow{m} C \xrightarrow{n} X\right),$$

10 seien verzweigte oder unverzweigte C3-C20-Alkenylketten wie beispielsweise Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-1-butenyl, 2-Methyl-1-butenyl, 3-Methyl-1-butenyl, 15 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-1propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 20 5-Hexenyl, 1-Methyl-1-pentenyl, 2-Methyl-1-pentenyl, 3-Methyl-1-pentenyl, 4-Methyl-1-pentenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl,1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 25 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-1-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-1-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 30 2.2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-1-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-1-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-1-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-1-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 35 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-2propenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 1-Octenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, Nonenyl, Dekenyl, 40 Undekenyl, Dodekenyl, Tridekenyl, Tetradekenyl, Pentadekenyl, Hexadekenyl, Heptadekenyl, Octadekenyl, Nonadekenyl oder

45

Eicosenyl genannt.

Als Substituenten der verschiedenen genannten Reste R⁶ kommen ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Carboxy oder Benzyloxy in Frage.

5

Als Alkylreste im Rest $(C_1-C_4-Alkyl)_3SiO$ seien verzweigt oder unverzweigte Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl genannt.

10

propyl bedeutet.

Unter Diaryl in der Formel Diaryl(C₁-C₅-Alkyl)SiO ist beispiels-weise Diphenyl, Dinaphthyl oder Phenylnaphthyl zu verstehen, wobei C₁-C₅-Alkyl verzweigte oder unverzweigte Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl oder 1-Ethyl-

Als Arylreste im Rest Aryl(C₁-C₅-Dialkyl)SiO seien beispielsweise
20 Phenyl, Methoxyphenyl oder Naphthyl genannt, wobei C₁-C₅-Dialkyl
verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die gleich oder verschieden sein können, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl,
n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl,
n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl,
25 2,2-Dimethylpropyl oder 1-Ethylpropyl bedeutet.

R7 bedeutet eine Verbindung der Formel IV

 $\begin{array}{c}
O \\
R^{8}
\end{array}$ $\begin{array}{c}
R^{11} \\
R^{9}
\end{array}$ (IV) ,

35 wobei die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} folgende Bedeutung haben:

R11 bezeichnet CHR5R6 und R5,

 R^8 , R^9 , R^{10} unabhängig voneinander, die für die Reste R^2 , R^3 , R^4 im folgenden beschriebene Bedeutung haben und gleich 40 oder verschieden von den Resten

R², R³, R⁴ sein können, oder zwei benachbarte Reste R⁸, R⁹, R¹⁰, R⁶ unabhängig voneinander ein substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkylidenacetal oder ein Alkylidenacetal bilden können.

9745436A1 L >

3NSDOCID: <WO_

Als Substituenten kommen ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Carboxy oder Benzyloxy in Frage.

- 5 R^{12} seien Wasserstoff substituiertes oder unsubstituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl oder Arylalkyl genannt, wobei
- Alkyl verzweigte oder unverzweigte C₁-C₁₀-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl oder
- Cycloalkyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₈-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring, der ggf. Heteroatome wie S, N oder O enthalten kann, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl,
 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl,
 1:Ethylcyclopropyl, 1:Propylcyclopropyl, 1-Putylcyclopropyl
- 1.Ethylcyclopropyl, 1.Propylcyclopropyl, 1.Butylcyclopropyl,
 1.Pentylcyclopropyl, 1.Methyl.1.butylcyclopropyl, 1,2.Dimethylcyclopropyl, 1.Methyl.2.Ethylcyclopropyl oder Cyclooctyl;
- 30 Aryl, Phenyl oder Naphthyl;

n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl;

- Hetaryl einfache oder kondensierte aromatische Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 3- bis 7-gliedrigen Ringen,

- Arylalkyl verzweigtkettige oder unverzweigtkettige Phenyl-(C₁-C₅-Alkyl)- oder Naphthyl-(C₁-C₅-Alkyl)-Reste wie Phenylmethyl, Phenylethyl, Phenylpropyl, Phenyl-1-methylethyl, Phenylbutyl, Phenyl-1-methylpropyl, Phenyl-2-methyl-

- propyl, Phenyl-1,1-dimethylethyl, Phenylpentyl,
 Phenyl-1-methylbutyl, Phenyl-2-methylbutyl, Phenyl-3-methylbutyl, Phenyl-2,2-dimethylpropyl, Phenyl-1-ethylpropyl,
 Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Naphthylpropyl,
 Naphthyl-1-methylethyl, Naphthylbutyl, Naphthyl-1-methyl-
- propyl, Naphthyl-2-methylpropyl, Naphthyl-1,1-dimethylethyl, Naphthylpentyl, Naphthyl-1-methylbutyl, Naphthyl-2-methylbutyl, Naphthyl-3-methylbutyl, Naphthyl-2,2-dimethylpropyl,

oder Naphthyl-1-ethylpropyl, sowie ihre isomeren oder stereoisomeren Formen bedeutet.

Alle genannten Reste R¹² können gegebenenfalls mit mindestens 5 einem weiteren Rest aus der Gruppe Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy oder weiteren Resten substituiert sein.

Für R⁶ sei als Rest außerdem (Aryl)₃CO genannt, wobei Aryl, Phenyl 10 oder Naphthyl bedeutet, daß ggf. mit mindestens einem weiteren Rest wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Carboxy, Benzyloxy substituiert sein kann.

15 Für R^2 , R^3 und R^4 in den Verbindungen der Formeln I, II oder V seien unabhängig voneinander als Reste Wasserstoff, XH, substituiertes oder unsubstituiertes

$$c_1-c_{20}-\text{Alkyl}\left(Q\right)_{m} \left(C\right)_{n} \times ,$$

25
$$C_3$$
-C₁₀-Cycloalkyl $\left(Q \xrightarrow{m} C \xrightarrow{n} X\right)$

30 Aryl (C₁-C₅-Alkylen)
$$_{p}$$
 \leftarrow Q \xrightarrow{m} $\stackrel{O}{\leftarrow}$ $\underset{n}{\times}$,

40

$$C_3-C_{20}-Alkenyl - Q \xrightarrow{0}_{m} C \xrightarrow{N}_{n} X$$
,

45

 $(C_1-C_4Alkyl)_3SiO$, Diaryl $(C_1-C_5Alkyl)SiO$, Aryl $(C_1-C_5-Dialkyl)SiO$ oder R^7 genannt, wobei Q Sauerstoff oder NH, X Sauerstoff oder NR¹², m, n und p unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten.

5 Als Alkylreste seien in der Formel

$$C_1 - C_{20} - Alkyl + Q \rightarrow_{m} \begin{pmatrix} 0 \\ C \\ \end{pmatrix}_{n} X$$
,

10

verzweigte oder unverzweigte C₁-C₂₀-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl,

- 15 n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-
- 20 propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder n-Eicosyl genannt.
- 25 Als Cycloalkylreste in der Formel

$$C_3-C_{10}-Cycloalkyl + Q \rightarrow_{m} C \rightarrow_{n} X$$
,

30

seien verzweigte oder unverzweigte C_3 - C_{10} -Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohexyl, Cyclohexyl, 1-Methylcyclo-

- 35 propyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclypropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt.
- 40 Die Cycloalkylreste können ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein oder Heteroatome wie S, N oder O im Ring enthalten.
- 45 Als Arylalkylenreste in der Formel

$$Aryl(C_1-C_5-Alkylen)_p \leftarrow Q \xrightarrow{0}_m \begin{pmatrix} C \\ C \end{pmatrix}_n x ,$$

seien verzweigtkettige oder unverzweigtkettige
Phenyl-(C₁-C₅-Alkylen) - oder Naphthyl-(C₁-C₅-Alkylen) -Reste wie
Phenylmethylen, Phenylethylen, Phenylpropylen, Phenyl-1-methyle10 thylen, Phenylbutylen, Phenyl-1-methylpropylen, Phenyl-2-methylpropylen, Phenyl-1,1-dimethylethylen, Phenylpentylen,
Phenyl-1-methylbutylen, Phenyl-2-methylbutylen, Phenyl-3-methyl-

Phenyl-1-methylbutylen, Phenyl-2-methylbutylen, Phenyl-3-methylbutylen, Phenyl-2,2-dimethylpropylen, Phenyl-1-ethylpropylen, Naphthylmethylen, Naphthylen, Naphthylpropylen,

15 Naphthyl-1-methylethylen, Naphthylbutylen, Naphthyl-1-methylpropylen, Naphthyl-2-methylpropylen, Naphthyl-1,1-dimethylethylen, Naphthylpentylen, Naphthyl-1-methylbutylen, Naphthyl-2-methylbutylen, Naphthyl-3-methylbutylen, Naphthyl-2,2-dimethylpropylen, oder Naphthyl-1-ethylpropylen, sowie ihre isomeren oder stereo-

20 isomeren Formen genannt.

Unter Aryl sind beispielsweise Phenyl, Methoxyphenyl oder Naphthyl, oder aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Ringsystem sowie bis zu 24 weiteren C-Ato-

25 men, die weitere nicht aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 3 bis 8 C-Atomen im Ring bilden können, zu verstehen, die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein können. Bevorzugt sind ggf. substi-

30 tuierte Phenyl, Methoxyphenyl und Naphthyl.

Unter Hetarylalkylenreste in der Formel

35 Hetaryl(C₁-C₅-Alkylen)
$$Q \rightarrow Q \rightarrow Q \rightarrow X$$
,

sind Hetarylreste, die einfache oder kondensierte aromatische
40 Ringsysteme mit einem oder mehreren heteroaromatischen 5- bis
7-gliedrigen Ringen, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel,
und/oder Sauerstoffatome enthalten, zu verstehen, und ggf. mit
einer verzweigten oder unverzweigten C1-C5-Alkylenkette wie
Methylen, Ethylen, n-Propylen, 1-Methylethylen, n-Butylen,

45 1-Methylpropylen, 2-Methylpropylen, 1,1-Dimethylethylen, n-Penty-

len, 1-Methylbutylen, 2-Methylbutylen, 3-Methylbutylen,
2,2-Dimethylpropylen oder 1-Ethylpropylen verbunden sind.

Als Alkenylreste in der Formel

5

$$C_3-C_{20}-Alkenyl-Q \rightarrow m \stackrel{O}{\longrightarrow} x$$
,

10 seien verzweigte oder unverzweigte C3-C20-Alkenylketten wie beispielsweise Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-1-butenyl, 2-Methyl-1-butenyl, 3-Methyl-1-butenyl, 15 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-1propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 20 5-Hexenyl, 1-Methyl-1-pentenyl, 2-Methyl-1-pentenyl, 3-Methyl-1-pentenyl, 4-Methyl-1-pentenyl, 1-Methyl-2-pentenyl, 2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl, 4-Methyl-2-pentenyl,1-Methyl-3-pentenyl, 2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl, 4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl, 25 2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl, 4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl, 1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-1-butenyl, 1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl, 1,3-Dimethyl-1-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl, 1,3-Dimethyl-3-butenyl, 30 2,2-Dimethyl-3-butenyl, 2,3-Dimethyl-1-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl, 2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-1-butenyl, 3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-1-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-1-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl, 2-Ethyl-3-butenyl, 35 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-2propenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 1-Octenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, Nonenyl, Dekenyl, 40 Undekenyl, Dodekenyl, Tridekenyl, Tetradekenyl, Pentadekenyl, Hexadekenyl, Heptadekenyl, Octadekenyl, Nonadekenyl oder

45

BRIGHOCID: JAIO

Eicosenyl genannt.

Als Substituenten der verschiedenen genannten Reste R^2 , R^3 und R^4 kommen ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Aryl, Alkoxy, Carboxy oder Benzyloxy in Frage.

Als Alkylreste im Rest $(C_1-C_4-Alkyl)_3$ SiO seien verzweigt oder unverzweigte Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl genannt.

Unter Diaryl in der Formel Diaryl(C₁-C₅-Alkyl)SiO ist beispielsweise Diphenyl, Dinaphthyl oder Phenylnaphthyl zu verstehen, wobei C₁-C₅-Alkyl verzweigte oder unverzweigte Alkylketten wie
Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl,
15 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl,

2-Methylpropy1, 1,1-Dimethylethy1, n-Penty1, 1-Methylbuty1, 2-Methylbuty1, 3-Methylbuty1, 2,2-Dimethylpropyl oder 1-Ethylpropyl bedeutet.

Als Arylreste im Rest Aryl(C₁-C₅-Dialkyl)SiO seien beispielsweise

20 Phenyl, Methoxyphenyl oder Naphthyl genannt, wobei C₁-C₅-Dialkyl
verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die gleich oder verschieden sein können, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl,
n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl,
n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl,
25 2,2-Dimethylpropyl oder 1-Ethylpropyl bedeutet.

R7 bedeutet eine Verbindung der Formel IV

$$\begin{array}{c}
O \\
R^{8}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^{11} \\
R^{10}
\end{array}$$
(IV) ,

35 wobei die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} die oben beschriebene Bedeutung haben.

Für R¹³ in der Formel V seien substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₂₀-Alkyl, C₃-C₂₀-Alkenyl, C₁-C₅-Alkylhetaryl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl oder ein- bis viermal verbrücktes substituiertes oder unsubstituiertes C₅-C₂₅-Cycloalkyl, das mit mindestens einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Alkenyl, CO, COO-(C₁-C₁₀-Alkyl), OH, O-(C₁-C₁₀-Alkyl), O-Alkylhetaryl oder O-Alkylaryl substituiert sein kann, oder substituierte oder unsubstituierte Mono-, Di- oder Oligosaccharide oder Hydroxycarbonsäuren

genannt, wobei die Reste und Substituenten folgende Bedeutung haben:

```
Alkylverzweigte oder unverzweigte C_1-C_{20}-Alkylketten wie
 5
       beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Bu-
       tyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl,
       n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl,
       2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethyl-
       propyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl,
10
       3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl,
       1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,
       2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethyl-
       butyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl,
       1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl,
       n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl,
15
       n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl, n-Heptadecyl, n-Oc-
       tadecyl, n-Nonadecyl oder n-Eicosenyl.
       Alkenyl verzweigte oder unverzweigte C3-C20-Alkenyl-wie
20
       beispielsweise Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl,
       2-Methylpropenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl,
       4-Pentenyl, 1-Methyl-1-butenyl, 2-Methyl-1-butenyl,
       3-Methyl-1-butenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl,
       3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl,
25
       3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl, 1,2-Dimethyl-1-
       propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl, 1-Ethyl-1-propenyl,
       1-Ethyl-2-propenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl,
       4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-1-pentenyl,
       2-Methyl-1-pentenyl, 3-Methyl-1-pentenyl,
30
       4-Methyl-1-pentenyl, 1-Methyl-2-pentenyl,
       2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl,
       4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl,
       2-Methyl·3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl,
       4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl,
       2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl,
35
       4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl,
       1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-1-butenyl,
       1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl,
       1,3-Dimethyl-1-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl,
40
       1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl,
       2,3-Dimethyl-1-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl,
       2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-1-butenyl,
       3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-1-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl,
       1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-1-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl,
45
       2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl,
       1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-1-propenyl,
       1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl,
```

3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 1-Octenyl, 2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl, 7-Octenyl, Nonenyl, Dekenyl, Undekenyl, Dodekenyl, Tridekenyl, Tetradekenyl, Pentadekenyl, Hexadekenyl, Heptadekenyl, Octadekenyl, Nonadekenyl oder Eicosenyl.

- Alkylhetaryl verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C₁-C₅-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten,
- Cycloalkyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₁₀-Cycloalkylketten mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring, der Heteroatome wie S, N oder O enthalten kann, oder Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl oder
- Cycloalkyl substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C₅-C₂₅-Cycloalkylketten, die ein- bis viermal verbrückt sein können, und mit mindestens einem Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₁₀-Alkenyl, CO,
 COO-(C₁-C₁₀-Alkyl), OH, O-(C₁-C₁₀-Alkyl), O-Alkylhetaryl oder O-Alkylaryl substituiert sein können, wobei
- Alkyl verzweigte oder unverzweigte C₁-C₁₀-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl,
- Alkenyl verzweigte oder unverzweigte C₃-C₈-Alkenylketten wie beispielsweise Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methylpropenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 1-Methyl-1-butenyl, 2-Methyl-1-butenyl,

n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl,

1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl,

3-Methyl-1-butenyl, 1-Methyl-2-butenyl, 2-Methyl-2-butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Methyl-3-butenyl, 2-Methyl-3-butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, 1,1-Dimethyl-2-propenyl,

```
1,2-Dimethyl-1-propenyl, 1,2-Dimethyl-2-propenyl,
       1-Ethyl-1-propenyl, 1-Ethyl-2-propenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl,
       3-Hexenyl, 4-Hexenyl, 5-Hexenyl, 1-Methyl-1-pentenyl,
       2-Methyl-1-pentenyl, 3-Methyl-1-pentenyl,
 5
       4-Methyl-1-pentenyl, 1-Methyl-2-pentenyl,
       2-Methyl-2-pentenyl, 3-Methyl-2-pentenyl,
       4-Methyl-2-pentenyl, 1-Methyl-3-pentenyl,
       2-Methyl-3-pentenyl, 3-Methyl-3-pentenyl,
       4-Methyl-3-pentenyl, 1-Methyl-4-pentenyl,
10
       2-Methyl-4-pentenyl, 3-Methyl-4-pentenyl,
       4-Methyl-4-pentenyl, 1,1-Dimethyl-2-butenyl,
       1,1-Dimethyl-3-butenyl, 1,2-Dimethyl-1-butenyl,
       1,2-Dimethyl-2-butenyl, 1,2-Dimethyl-3-butenyl,
       1,3-Dimethyl-1-butenyl, 1,3-Dimethyl-2-butenyl,
15
       1,3-Dimethyl-3-butenyl, 2,2-Dimethyl-3-butenyl,
       2,3-Dimethyl-1-butenyl, 2,3-Dimethyl-2-butenyl,
       2,3-Dimethyl-3-butenyl, 3,3-Dimethyl-1-butenyl,
       3,3-Dimethyl-2-butenyl, 1-Ethyl-1-butenyl, 1-Ethyl-2-butenyl,
       1-Ethyl-3-butenyl, 2-Ethyl-1-butenyl, 2-Ethyl-2-butenyl,
20
       2-Ethyl-3-butenyl, 1,1,2-Trimethyl-2-propenyl,
       1-Ethyl-1-methyl-2-propenyl, 1-Ethyl-2-methyl-1-propenyl,
       1-Ethyl-2-methyl-2-propenyl, 1-Heptenyl, 2-Heptenyl,
       3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 5-Heptenyl, 6-Heptenyl, 1-Octenyl,
       2-Octenyl, 3-Octenyl, 4-Octenyl, 5-Octenyl, 6-Octenyl,
25 .
       7-Octenyl
       Alkylhetaryl verzweigtkettige oder unverzweigtkettige
       C1-C5-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff.,
       Schwefel - und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem
30
       enthalten,
       Alkylaryl verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Al-
       kyl-phenyl- oder C1-C6-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl,
       Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl,
35
       1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethyle-
       thylphenyl, Pentylphenyl, 1-Methylbutylphenyl, 2-Methylbutyl-
       phenyl, 3-Methylbutylphenyl, 2,2-Dimethylpropylphenyl,
       1-Ethylpropylphenyl, n-Hexylphenyl, 1,1-Dimethylpropylphenyl,
       1,2-Dimethylpropylphenyl, 1-Methylpentylphenyl, 2-Methylpen-
40
       tylphenyl, 3-Methylpentylphenyl, 4-Methylpentylphenyl,
       1,1-Dimethylbutylphenyl, 1,2-Dimethylbutylphenyl, 1,3-Dime-
       thylbutylphenyl, 1,2-Dimethylbutylphenyl, 1,3-Dimethylbutyl-
       phenyl, 2,2-Dimethylbutylphenyl, 2,3-Dimethylbutylphenyl,
       3,3-Dimethylbutylphenyl, 1-Ethylbutylphenyl, 2-Ethylbutylphe-
45
       nyl, 1,1,2.Trimethylpropylphenyl, 1,2,2.Trimethylpropylphe-
       nyl, 1.Ethyl-1-methylpropylphenyl, 1-Ethyl-2-methylpropylphe-
       nyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propynaphthyl, 1-Methyle-
```

10

15

20

26

thylnaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropylnaphthyl, 2-Methylpropylnaphthyl, 1,1-Dimethylethylnaphthyl, Pentylnaphthyl, 1-Methylbutylnaphthyl, 2-Methylbutylnaphthyl, 3-Methylbutylnaphthyl, 2-Dimethylpropylnaphthyl, 1-Ethylpropylnaphthyl, n-Hexylnaphthyl, 1,1-Dimethylpropylnaphthyl, 1,2-Dimethylpropylnaphthyl, 1-Methylpentylnaphthyl, 2-Methylpentylnaphthyl, naphthyl, 3-Methylpentylnaphthyl, 4-Methylpentylnaphthyl, 1,1-Dimethylbutylnaphthyl, 1,2-Dimethylbutylnaphthyl, 1,3-Dimethylbutylnaphthyl, 1,2-Dimethylbutylnaphthyl, 1,3-Dimethylbutylnaphthyl, 2,2-Dimethylbutylnaphthyl, 2,3-Dimethylbutylnaphthyl, 2-Ethylbutylnaphthyl, 1,1,2-Trimethylpropylnaphthyl, 1,2,2-Trimethylpropylnaphthyl, 1-Ethyl-1-methylpropylnaph-

in den genannten Substituenten der C_5 - C_{25} -Cycloalkylketten vorzugsweise bedeutet.

thyl, 1-Ethyl-2-methylpropylnaphthyl,

Unter C_5 - C_{25} -Cycloalkylketten sind bevorzugt Stereoide wie Cholsäure, Deoxycholsäure in Form ihrer Ester, Corticosteron, Aldosteron, Östron, Östradiol, Testosteron, oder Ecdyson zu verstehen.

Mono-, Di- oder Oligosaccharide wie Glucose, Galactose, Mannose, Fucose, Xylose, Arabinose, Altrose, Allose, 25 Rhamnose, Gulose, Idose, Talose, Fructose, Sorbose, Tagatose, Ribose, Desoxyribose oder Aminozucker wie N-Acetylneuraminsäure, N-Acetyl-D-Glucosamin, N-Acetyl-D-Galatosamin, $N(\alpha-D-Glucopyranosyl)$ methylamin, D-Glucosamin(2-Amino-2-desoxy-D-glucose), N-Acetylmuraminsäure, D-Galactos-30 amin(2-Amino-2-desoxy-D-galactose) oder Disaccharide wie Maltose, Lactose, Chitobiose, Cellobiose oder Oligosaccharide in allen ihren stereoisomeren Formen (α - oder β -Konfiguration) und allein ihren möglichen Bindungstypen $(\alpha - (1,3) -, \alpha - (1,4) -,$ $\alpha - (1,6) - \beta - (1,2) - \beta - (1,3) - \beta - (1,4) - \beta - (1,6)$ als Homo-35 oder Heteromere bei Oligosacchariden können glycosidisch gebunden sein.

Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, Mandelsäure, Pantoin säure, 3-Phenylmilchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, 3-Hydroxybuttersäure, buttersäure, 4-Hydroxybuttersäure, β-Hydroxyisobuttersäure, Weinsäure, Zitronensäure, Serin, Threonin oder die verschiedenen Hydroxyfettsäuren in Formihrer Ester.

45 Alle genannten Reste und Substituenten sind falls erforderlich für die Synthese mit Schutzgruppen zu versehen.

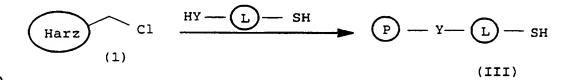
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Kohlenhydratderivate wird vorteilhafterweise in einer Reaktionssequenz durchgeführt bei der zunächst die feste Phase mit dem bevorzugten Linker der Formel VI

5

geeignet funktionalisiert wird. Die Funktionalisierung von Chlor10 methylpolystyrol [= Merrifield-Harz = (1)], das mit 1 % Divinylbenzol vernetzt wurde, wird beispielsweise wie folgt durchgeführt:

1. Reaktion

15



20

Reaktion (1) wird in Gegenwart einer Base, bevorzugt tert.-Amin-basen wie (iPr)₂NEt, NEt₃ oder DBU, durchgeführt. Weitere geeignete Basen sind Kalium- oder Natriumcarbonat oder Natrium25 hydrid oder Natriumhexamethyldisilasan, bevorzugt sind DBU oder Natriumhydrit. Als Lösungsmittel sind beliebige aprotische Lösungsmittel, beispielsweise DMF, THF, CH₂Cl₂ oder deren Gemische, zu nennen. Die Reaktion wird in einem Temperaturbereich von +10 bis 70°C, bevorzugt +10 bis +40°C durchgeführt.

30

An die funktionalisierte feste Phase wird anschließend in Gegenwart eines Promotors ein erster Zucker angekoppelt, der über eine geeignete Gruppe Z wie beispielsweise N^3 , Halogen,

35
$$\parallel$$
 OCH₂CH₂CH₂CH=CH₂, OPO₂H₂, S-Aryl, S-Alkyl

aktiviert wurde (2. Reaktion).

40

45

2. Reaktion

5 P
$$Y$$
 L SH R^2 Promotor

(III)

(II)

(P Y L SH R^3 (III)

(P Y L SH R^3 (II)

Als Promotoren eignen sich beispielsweise Lewissäuren wie BF₃ Et₂O, TMSOTf, TESOTf oder elektrophile Reagentien wie J₂, JCl, JBr oder thiophile Reagentien wie DMTST oder schwerlösliche Halogensalze bildende Schwermetallsalze wie AgOTf, Hg(Cn)₂ oder Hg(OTfa)₂, bevorzugt sind Lewissäuren. Weitere geeignete Promotoren sowie geeignete Glycosyldonoren mit den verschiedenen möglichen Fluchtgruppen Z sind Waldmann H. (Nachr. Chem. Tech. Lab. 39, 1991:675-682), Sinaÿ P. (Pure Appl. Chem. 63, 1991:519-528) oder Schmidt R.R. (Angew. Chem. 98, 1986: 213-236) zu entnehmen. Die Reaktion wird zwischen -100°C und +100°C, bevorzugt zwischen -60°C und +80°C, ganz besonders bevorzugt zwischen -20°C und +40°C durchgeführt. Als Lösungsmittel sind beliebige aprotische hydroxygruppenfreie organische Solventien wie CH₂Cl₂, Toluol, Acetonitril oder deren Gemische geeignet; eventuell unter Zusatz wasserentziehender Reagentien wie Molsiebe.

Das durch die Anknüpfung des ersten Zuckers an die feste Phase 35 entstandene Thioglycosid kann in verschiedener Weise wie folgt beschrieben weiter modifiziert bzw. umgesetzt werden.

Die Schutzgruppen an den verschiedenen Hydroxy- oder Hydroxymethylgruppen des Zuckers können ganz oder teilweise abgespalten
40 werden und das mit mindestens einer freien Hydroxy- oder Hydroxymethylgruppe versehene Thioglycosid kann mit den unter R¹ bis R⁴
bzw. R8 bis R¹¹ genannten Resten oder mit Verbindungen der Formel II umgesetzt werden. Dabei können gleiche oder verschiedene
Reste oder gleiche oder verschiedene Verbindungen der Formel II

45 mit den Hydroxy- oder Hydroxymethylgruppen zur Reaktion gebracht
werden, wobei verschiedene Reste oder Verbindungen der Formel II
sequentiell mit dem Kohlenhydrat umgesetzt werden können oder

aber Gemische aus den Komponenten. Die Umsetzung erfolgt dabei vorzugsweise mit Acylierungs-, Carbamoylierungs- oder Alkylierungsreagentien. Die freien Hydroxy- oder Hydroxymethylgruppen können mit mehr, gleich oder weniger als einem molaren Äquivalent 5 der Reste oder der Verbindungen der Formel II umgesetzt werden, so daß vollständiger oder teilweiser Umsatz des Thioglycosid erreicht wird. Anschließend kann das Kohlenhydrat unter Einführung eines weiteren Substituenten von der festen Phase abgespalten werden oder aber ohne Einführung eines weiteren Substituenten abgespalten werden, so daß eine freie Hydroxygruppe entsteht.

Im Falle, daß das Thioglycosid mit mindestens einem weiteren Kohlenhydrat umgesetzt wurde, kann ein weiterer Zyklus mit den oben beschriebenen Variationen als Möglichkeit durchlaufen werden.
15 Durch vielfaches Durchlaufen des Synthesezyklusses lassen sich komplexe Kohlenhydrate aufbauen.

Bevorzugt wird der Synthesezyklus durch Entschützen des Restes R¹ oder bei fortgeschrittener Synthese des Restes R¹¹ und damit an 20 der freien Hydroxymethylgruppe durchgeführt (Reaktion 3).

3. Reaktion

Zum Entschützen wird vorzugsweise eine Umesterung mit Alkoholaten wie NaOMe oder eine Verseifung z.B. mit Hydrazin in Gegenwart eines Lösungsmittels verwendet. Als Lösungsmittel eignen sich aprotische, polare oder unpolare Lösungsmittel oder deren Gemische. Die Reaktion wird zwischen 0°C bis 120°C, bevorzugt 0°C bis 60°C durchgeführt. Anschließend wird die entstehende Verbindung VII mit einem weiteren Zucker der Formel II wie oben beschrieben, umgesetzt. Die angegebenen Reste R¹ bis R⁴ in den Formeln I bzw. VII und II können gleich oder verschieden sein.

10

Der Reaktionszyklus kann beliebig oft durchlaufen werden, so daß Polysaccharide mit großen K-Werten (K>10) synthetisiert werden können. Anschließend kann das Polysaccharid von der festen Phase wie beschrieben unter Einführung eines weiteren Substituenten oder unter Bildung der freien Hydroxygruppe abgespalten werden.

Verbindungen der Formel I eignen sich auch nach Abspaltung mindestens einer Schutzgruppe für eine weitere Enzym katalysierte Synthese an Kohlenhydraten und/oder zum Aufbau von komplexen Kohlen20 hydraten.

So können beispielsweise Proteasen, Lipasen und/oder Esterasen je nach Synthesebedigungen zur Knüpfung von Ester- oder Amidbindungen oder zur Spaltung entsprechender Bindung genutzt wer25 den. Mit Glycosyltransferasen oder Glycosidasen können weitere Zuckerreste an das Thioglycosid angeknüpft werden. Eine Kombination der chemischen und enzymatischen Synthese ist möglich.

Für das erfindungsgemäße Verfahren sind prinzipiell alle aus der 30 Zuckersynthese bekannten Schutzgruppen wie Acetyl, Benzoyl, Pivaloyl, Benzyl, 4-Methoxybenzoyl, tert.-Butyldimethylsilyl, Phenylditert.butyl, Trimethylsilyl, Benzyliden, 4-Methoxybenzyliden, Alloxicarbonyl, Propenyl, 4-Pentenyl geeignet. Weiter für das Verfahren nutzbare Schutzgruppen sind von Greene T.W. und Wats P.G.M. in Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, Inc., 1991) beschrieben. Besonders erwähnt seien die dort beschriebenen folgenden Schutzgruppen für Hydroxygruppen (Seite 10ff), für Carbonylgruppen (Seite 175ff), für Carboxylgruppen (Seite 224ff), für Aminogruppen (Seite 309ff) sowie weitere nutzbare Schutzgruppen (Seite 406ff).

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einer Reihe paralleler automatisierter Syntheseansätze durchgeführt werden. Auch Reaktantengemische können in einem Syntheseansatz oder parallelen 45 Syntheseansätzen eingesetzt werden.

31

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich sehr gut zur Erzeugung einer großen Zahl strukturell vielfältiger Verbindungen der Formeln I und V, da die Substituenten R¹ bis R¹³ unabhängig voneinander auf einfache Weise breit variierbar sind.

5

Im Vergleich zu Reaktionen in Lösung weisen die Umsetzungen am polymeren Träger große Vorteile auf. So findet man in den Produkten erheblich weniger Verunreinigungen, so daß eine chromatographische Auftrennung nicht erforderlich ist. Die guten Ausbeu10 ten, die hohe Reinheit der abgespaltenen Produkte und die einfache Reaktionsführung des erfindungsgemäßen Verfahrens machen seine Anwendung im Rahmen der kombinatorischen Synthese sehr attraktiv. Besonders vorteilhaft bei diesem Verfahren ist beispielsweise, daß auf die Verwendung teurer Polymere verzichtet werden kann, da ein kostengünstiger Linker zur Funktionalisierung an beliebige feste Phasen angebunden werden kann.

Das Verfahren eignet sich auch besonders gut zur Herstellung definierter Gemische von Kohlenhydratderivaten der Formel I. Dazu 20 geht man nicht von einer Einzelsubstanz aus, die an die feste Phase gebunden wird, sondern bindet ein Gemisch, bevorzugt ein nach Stöchiometrie und Substanzen bekanntes Gemisch, an die feste Phase.

25 Der festphasengebundene Reaktionspartner wird dann gemäß dem beschriebenen Verfahren mit anderen Reaktionspartnern umgesetzt.

Der Vorteil dieser Festphasensynthese liegt in der schnellen Erzeugung einer Vielzahl von einzelnen Verbindungen, die 30 anschließend auf ihre Wirksamkeit in Testsystemen untersucht werden können. Diese Vielzahl von einzelnen Verbindungen bilden sog. Substanzbibliotheken.

Zur Testung können die Substanzgemische entweder vorher aufge35 trennt werden oder direkt in Form der Gemische eingesetzt werden.
Im zweiten Fall erfolgt eine Identifizierung eines potentiellen Wirkstoffes nach der Testung.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung des 40 erfindungsgemäßen Herstellverfahrens für gebundene oder freie Kohlenhydratderivate der Formeln I oder V zur Generierung von Substanzbibliotheken.

Hierunter ist sowohl die oben beschriebene Erzeugung von Kohlen-45 hydratgemischen als auch die Herstellung einer Vielzahl von Einzelsubstanzen der Formeln I oder V, beispielsweise durch

32

paralleles Ausführen vieler gleichartiger Reaktionen, bei der jeweils ein Reaktionspartner verändert wurde, zu verstehen.

Das parallele Ausführen vieler gleichartiger Reaktionen erlaubt 5 auf schnelle Weise die systematische Variation aller funktionellen Gruppen in den Formeln I oder V.

Die so erzeugbaren Substanzbibliotheken können im sogenannten Massenscreening schnell auf eine bestimmte Wirksamkeit überprüft 10 werden. Dadurch wird die Suche nach potenten Wirkstoffen stark beschleunigt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind trägergebundene Kohlenhydratderivate der allgemeinen Formel I. Diese Verbindungen 15 sind herstellbar, indem man das obengenannte Herstellverfahren ohne eine Abspaltung der erhaltenen Kohlenhydrate der Formel I von der festen Phase ausführt.

Dadurch bleiben die Kohlenhydratderivate an die feste Phase ge-20 bunden und können als solche leicht in Testverfahren, bevorzugt in in-vitro Testsystemen, eingesetzt werden.

Der Vorteil der trägergebundenen Kohlenhydratderivate liegt in ihrer leichten Handhabbarkeit. Beispielsweise können sie leicht 25 aus der Reaktionslösung durch Filtration oder Zentrifugation isoliert werden.

Zusätzlich ist die Identifizierung eines Wirkstoffs erheblich erleichtert, da die trägergebundenen Kohlenhydratderivate schon 30 vereinzelt vorliegen und so eine Trennung entfällt.

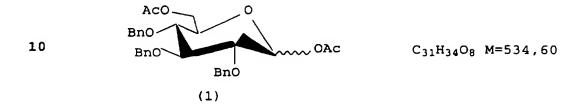
Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Veranschaulichung der Erfindung, ohne sie in irgendeiner Weise einzuschränken.

35

40

Beispiel 1

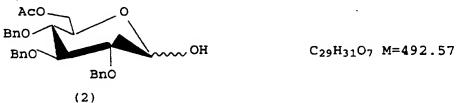
- 1. Synthese des Glycosyldonors
- 5 1,6-Di-O-acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α,β -D-glucopyranosid (1)



15 Verbindung 1 wurde nach einer Literaturvorschrift von C. Schuerch et al. [(Carbohydr. Res. 73 (1979), 273-276)] dargestellt.

6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl- α , β -D-glucopyranose (2)

20

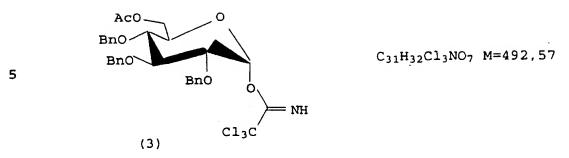


25 ·

5 g (9,35 mmol) von Verbindung 1 werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Es werden 0,95 g Hydraziniumacetat (10,28 mmol) hinzuge30 geben und man erwärmt 20 min auf 50°C. Das Hydraziniumacetat geht vollständig in Lösung, dünnschichtchromatographische Kontrolle (PE=Petrolether / EE=Essigester 2:1) zeigt vollständige Reaktion an. Die Reaktionslösung wird auf 20 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen 35 Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 50°C Badtemperatur eingeengt. Das erhaltene Produkt (4,33 g, 94 %) kann ohne weitere Reinigung umgesetzt werden. Die physikalischen Daten stimmen mit denen der Literatur (Carbohydr. Res. 191 (1) (1989) 21-28) überein.

40

O-(6-O-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzyl-D-glucopyranosyl)-trichloracetimidat (3)



Verbindung 2 (4,3 g 8,7 mmol) wird bei 23°C zusammen mit 3,5 ml (34 mmol) Trichloracetonitril in 20 ml Dichlormethan gelöst. Sodann werden 0.1 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en hinzugefügt. Nach 30 min zeigt das Dünnschichtchromatogramm (PE/EE 4:1) die 15 vollständige Reaktion an. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt und über eine kurze Kieselgelsäule mit PE/EE 2:1 filtriert, wobei dem Eluens 1 % Triethylamin zugesetzt wird. 4,88 g (7,65 mmol, 88 %) Produkt wurde erhalten.

20 $^{1}\text{H-NMR}$ (250 MHz): δ 2.0 (s, 3 H, OAc), 3,60 (dd, $^{3}\text{J}_{2,3}$ = 9,5 Hz, $3J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}, 1 \text{ H}, 3 \text{-H}), 3.74 \text{ (dd, } 3J_{1,2} = 3.5 \text{ Hz}, 3J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz},$ 1 H, 2-H), 4,05 (m, 1 H, 5-H), 4,07 (d, ${}^{3}J_{3,4} = 9,5$ Hz, ${}^{3}J_{4,5} =$ 9,5 Hz, 1 H, 4-H), 4,15-4,35 (m, 2 H, 2 6-H), 4,55-5,10 (m, 6 H, CH_2Ph), 6,46 (d, $^3J_{1,3}$ = 3,5 Hz, 1 H, 1-H), 7,15-7,45 (m, 6 H, 25 Phenyl, 8,61 (s, 1 H, NH).

Beispiel 2

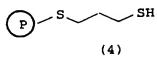
2. Funktionalisierung des Synthesepolymers

30

a) ohne Schutzgruppe

Divinylbenzol-Polystyrol-Copolymer funktionalisiert mit Propan-1,3-dithiol (4)

35



40

1 g Chlormethyliertes, 1 %-Divinylbenzol-Polystyrol-Copolymer der Fa. Fluka wird in 10 ml Toluol gequollen. 1 ml Propan-1,3-dithiol (10 mmol) werden hinzugefügt und durch Umschwenken vermischt. Nach 15 min tropft man 0,45 ml (3 mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-45 undec-7-en dazu und läßt die Reaktion unter gelegentlichem Umschwenken 24 h bei 23°C stehen. Das Harz wird abfiltriert und man wäscht mehrmals abwechselnd mit Dichlormethan und DimethylformWO 97/45436 PCT/EP97/02393

35

amid. Danach wird 12 h bei 90°C im Vakuum getrocknet. Durch Elementaranalyse wird die Funktionalisierung zu 0,5 mmol/g bestimmt.

b) mit Schutzgruppe

5

1-Dimethoxytritylthio-propan-3-ol (5)

HO SDMT $C_{24}H_{26}O_3S$ M=394,53

6,77 g Dimethoxytriphenylmethylchlorid (20 mmol) werden in 40 ml Pyridin gelöst. Bei 10°C gibt man 2 ml (18 mmol) 3-Mercaptopro-15 pionsäuremethylester hinzu und läßt 14 h bei 23°C rühren. Die Reaktionslösung wird dann mit 150 ml Diethylether verdünnt und mit 20 ml Wasser extrahiert. Die organische Phase wird nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat im Vakuum eingeengt und mehrmals mit Toluol coevaporiert. Das so erhaltene Rohprodukt wird in 40 ml 20 DMF gelöst. Bei 0°C werden 820 mg Lithiumaluminiumhydrid (21,6 mmol) portionsweise hinzugegeben. Nach 2 h ist die Reaktion abgeschlossen (Toluol/EE 5:1). Zur Aufarbeitung verdünnt man mit 10 ml Essigester, nach 15 min mit 100 ml Diethylether und sodann langsam mit 80 ml Wasser. Nach 1 h Rühren filtriert man über Kie-25 selgur ab und wäscht mehrmals mit Diethylether. Die organische Phase wird nach dem Trocknen eingeengt und durch zweifache Kristallisation aus PE/EE (1:1) erhält man 6,1 g von Verbindung 5 (86 %).

30 ¹H-NMR (250 Mhz, CDCl₃): δ = 1,25 (bs, 1 H, OH), 1,64 (tt, ³J = 6,65 Hz, 2 H, CH₂), 2,28 (t, ³J = 7,2 Hz, 2 H, CH₂), 3,58 (dt, ³J_{OH,CH} = 5,7 Hz, ³J_{CH,CH} = 6,65 Hz, 2 H, CH₂) 3,79 (s, 6 H, OCH₃), 6,7-7,4 (m, 13 H, Phenyl).

35 Divinylbenzol-Polystyrol-Copolymer funktionalisiert mit Propan-3-ol-1-thiol (6)

40 P O Si

0.5 g Chlormethyliertes, 1 %-Divinylbenzol-Polystyrol-Copolymer wird in 5 ml Tetrahydrofuran gequollen und mit 632 mg (1.6 mmol) 1-Dimethoxytritylthio-propan-3-ol (5) 380 µl (1.92 mmol)

45 15-Krone-5 (= 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecan) und 46 mg (1,92 mmol) Natriumhydrid versetzt. Man erhitzt 24 h lang auf 60°C und arbeitet dann wie bei Verbindung 4 beschrieben auf. Anschlie-

WO 97/45436 PCT/EP97/02393

36

ßend wird mit einer 5 %-Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan gewaschen bis die Waschlösung farblos bleibt. Nach Waschen mit Dichlormethan und Dimethylformamid wird 12 h bei 90°C getrocknet. Die Elementaranalyse ergibt eine Funktionalisierung von

50,5 mmol/g.

Beispiel 3

3. Vorschrift zur Festphasenglycosylierung

10

Glycosyliertes, vollgeschütztes Synthesepolymer (7); n=1.5

20

200 mg des Syntheseharzes 4 werden unter Schutzgas in eine Glaskartusche (8x80 mm) gefüllt und mit Teflonstopfen verschlossen. Man löst 191 mg (0,3 mmol) der Verbindung 3 in Dichlormethan; diese Lösung wird in das Reaktionsgefäß eingespritzt und für

- 25 10 min unter gelegentlichem Umschwenken stehen gelassen. Dann gibt man 100 μl einer 0,5 M Lösung von Trimethylsilyltriflat in Dichlormethan hinzu und schüttelt das Reaktionsgefäß in waagrechter Lage für 1 h. Es wird anschließend mit Dichlormethan und Dichlormethan/Acetonitril 1:1 abwechselnd gewaschen und im Vakuum
- 30 getrocknet. Die Vollständigkeit der Glycosylierungsreaktion wird mit MALDI-TOF-MS kontrolliert. Dazu werden 2 mg des Harzes 7 15 min lang mit 0,1 ml einer frisch bereiteten Lösung von Dimethyl (methylthio) sulfonium-tetrafluorborat-Lösung (DMTSB) in Dichlormethan/Methanol 9:1 (10 mg pro ml) behandelt. 10 µl dieser
- 35 Suspension werden sodann mit dem gleichen Volumen einer Lösung von 2,5-Dihydroxybenzoesäure in Acetonitril vermischt. Dieser Mischung entnimmt man 0,8 μ l, die direkt auf das Target des Massenspektrometers aufgetragen und nach 5 min Trocknen gemessen wird.

Beispiel 4

4. Vorschrift zur Desacetylierung am Syntheseharz

5 Glycosyliertes, 6-0-desacetyliertes Syntheseharz (8); n=1-5

15 Das glycosylierte Syntheseharz 7 (0,1 mmol) wird 2 ml Dichlormethan und 0,2 ml einer 0,5 M Lösung von Natriummethanolat in Methanol versetzt. Das Reaktionsgefäß wird 2 h geschüttelt. Man wäscht mit Dichlormethan und schüttelt dann 20 min mit einer Lösung von 2 Äquivalenten 15-Krone-5 in Dichlormethan/Methanol 20 20:1. Es wird erneut mit Dichlormethan sowie Dichlormethan/Aceto-

nitril 1:1 gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Reaktionskontrolle wird wie bei Syntheseharz 7 durchgeführt.

Beispiel 5

25 .

5. Abspaltung der Oligosaccharide vom glycosylierten Synthesepolymer

1-O-Methyl- α , β -D-Glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-oligosaccharid (9); n=2-5 30

Das glycosylierte Syntheseharz 7 (ca. 0,05 mmol, das Gewicht va40 riiert mit n) wird in 4 ml Dichlormethan/Methanol 9:1 gequollen
und mit 13 mg (0,1 mmol) Dimethyl-(methylthio)-sulfonium-tetrafluorborat und 13 µl Diisopropylethylamin (0,1 mmol) versetzt.
Nach 2 h filtriert man vom Polymer ab und wäscht mit Dichlormethan sowie Dichlormethan/Acetonitril (1:1). Die gesammelten
45 Filtrate werden mit 60 ml Diethylether verdünnt und zweimal mit

15 ml Wasser extrahiert. Die getrocknete organische Phase wird eingeengt und über Kieselgel (Toluol/EE 6:1) gereinigt.

Es werden die anomeren Mischungen für n=2-5 jeweils ohne massen-5 spektroskopisch nachweisbare Verunreinigungen von länger- oder kürzerkettigen Zuckern erhalten. Das Anomerenverhältnis liegt für jeden Glycosylierungsschritt bei $\alpha, \beta \approx 1$.

¹H-NMR (600 Mhz, CDCl₃): δ in ppm = 4,95-5,02 H-1 α , 4,25-4,30 10 H1- β . ¹³C-NMR (150,9 Mhz, CDCl₃) δ : 97-99 C-1 α , 104-106 Cl- β .

Allgemeine Formel für Verbindung 9: $C_{27n+3}H_{28n+6}O_{5n+2}M=432,515n+74,08$

15

20

25

30

35

Patentansprüche

Verfahren zur Herstellung von Kohlenhydratderivaten der For mel I,

in der die Variable und Substituenten folgende Bedeutung haben:

- (P) eine feste Phase
- (L) ein aliphatischer Linker mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen,
- R1 CHR5R6, R5
- 20 R², R³, R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, XH, substituiertes oder unsubstituiertes

$$C_1-C_{20}$$
 Alkyl— $(Q)_m$ — $(C)_n$ X ,

25

$$C_3-C_{10}$$
 Cycloalkyl — $(Q)_m$ $(C)_m$ $(C)_m$ $(Q)_m$

30

Aryl
$$(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p - (Q)_m - (C)_n X$$
,

35

Hetaryl
$$(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_n X$$
,

40

$$C_3 \cdot C_{20} \cdot Alkenyl \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_n X$$

 $(C_1-C_4-Alkyl)_3SiO$, Diaryl $(C_1-C_5-Alkyl)SiO$, Aryl $(C_1-C_5-Dialkyl)SiO$ oder R^7 und m=0,1; n=0,1; p=0,1

oder zwei benachbarte Reste R^2 , R^3 , R^4 , R^6 unabhängig voneinander ein substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkylidenacetal bilden,

- 5 R⁵ Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₂₀-Alkyl, C₃-C₂₀ Alkenyl, Arylalkylen oder Aryl,
 - R⁶ Wasserstoff, XH, substituiertes oder unsubstituiertes

10
$$C_1 - C_{20} \text{ Alkyl} \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_m \times ,$$

$$C_3$$
- C_{10} Cycloalkyl — $(Q)_m$ $(C)_n$ $(C)_n$ $(C)_n$

Aryl
$$(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p - (Q)_m - (C)_n X$$

Hetaryl $(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p - (Q)_m - (C)_n X$,

25 .
$$C_3 - C_{20} - Alkenyl - (Q)_m - (C)_m X ,$$

 $(C_1-C_4 \text{ Alykl})_3\text{SiO}$, Diaryl $(C_1-C_5-\text{Alkyl})$ SiO, 30 Aryl $(C_1-C_5-\text{Dialkyl})$ SiO oder \mathbb{R}^7 und m=0,1; n=0,1;p=0,1 oder $(\text{Aryl})_3\text{CO}$,

R7 eine Verbindung der Formel IV bedeutet

$$\begin{array}{c}
O \\
R^{8}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^{10} \\
R^{9}
\end{array}$$
(IV)

40 wobei die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} folgende Bedeutung haben:

R⁸, R⁹, R¹⁰ unabhängig voneinander, die für die Reste R², 45 R³, R⁴ beschriebene Bedeutung haben und gleich oder verschieden von den Resten R², R³, R⁴ sein können,

R11 CHR5R6, R5

oder zwei benachbarte Reste R^8 , R^9 , R^{10} , R^6 unabhängig voneinander ein substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkylidenacetal oder ein Alkylidenacetal bilden können.

5

Q O, NH

X O, NR12

Y 0, S

10 R¹² Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl

dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

15

$$\begin{array}{c}
Z \\
R^4
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^2 \\
R^3
\end{array}$$
(II) ,

20

in der Z ausgewählt ist aus der Gruppe N^3 , Halogen,

25 Ö-C

OCH2CH2CH2CH=CH2, OPO2H2, S-Aryl, S-Alkyl

in Gegenwart eines Promotors an eine funktionalisierte feste 30 Phase der Formel III

35 koppelt.

 Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel Ia

40

$$\underbrace{P} - Y - \underbrace{L} - S - \underbrace{R^1}_{R^2}$$
(Ia),

10

25

deren Reste R^1 bis R^{12} und deren Variablen (P), (L), Q, X, Y, n, m und p die in Anspruch 1 für Formel I genannte Bedeutung haben, mit der Maßgabe, daß mindestens einer der Reste R^2 , R^3 . R^4 oder R^6 XH bedeutet, mit einer Verbindung der Formel II in Gegenwart eines Promotors umsetzt.

- 3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel Ia mit mehr, gleich oder weniger als einem molaren Äquivalent von Verbindungen der Formel II, bezogen auf die XH Gruppen von Formel Ia, umsetzt.
- Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel Ia mit einem oder mehreren Acylierungs-, Carbamoylierungs- oder Alkylierungsreagentien umsetzt.
 - 5. Verbindungen der Formel I

in der die Variable und Substituenten folgende Bedeutung haben:

- 30 (P) eine feste Phase
 - (L) ein aliphatischer Linker mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen,
 - R1 CHR5R6, R5
 - \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, XH, substituiertes oder unsubstituiertes

40
$$C_3 - C_{10}$$
 Cycloalkyl — $(Q)_m - (C)_m \times (Q)_m \times (Q)_m$

45 Aryl (C₁-C₅ Alkylen)
$$p \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_n X$$
,

Hetaryl
$$(C_1-C_5 \text{ Alkylen}) \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_m X$$

5 $C_3 - C_{20} - Alkenyl \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_{--} X$

(C₁-C₄-Alykl)₃SiO, Diaryl(C₁-C₅-Alkyl)SiO, Aryl(C₁-C₅-Dialkyl)SiO oder R^7 und m = 0,1; n = 0,1; p = 0,1

oder zwei benachbarte Reste R², R³, R⁴, R⁶ unabhängig voneinander ein substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkylidenacetal oder ein Alkylidenacetal bilden,

- R^5 Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes $C_1\text{-}C_{20}\text{-}Alkyl$, $C_3\text{-}C_{20}\text{-}Alkenyl$, Arylalkylen oder Aryl,
- 20 R⁶ Wasserstoff, XH, substituiertes oder unsubstituiertes $C_1 C_{20} \text{ Alkyl} \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_n X ,$
- 25 . $C_3-C_{10} \text{ Cycloalkyl} \longrightarrow (Q)_m \longrightarrow (C)_m \times ,$
- Aryl $(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p (Q)_m (C)_n X$,
- 35 Hetaryl $(C_1-C_5 \text{ Alkylen})_p (Q)_m (C)_n \times$,

$$C_3 - C_{20} - Alkenyl - (Q)_m - (C)_m X$$

- 40 $(C_1-C_4-Alykl)_3SiO, Diaryl(C_1-C_5-Alkyl)SiO,$ $Aryl(C_1-C_5-Dialkyl)SiO oder R^7 und m = 0,1; n = 0,1;$ $p = 0,1 oder (Aryl)_3CO,$
- 45 R7 eine Verbindung der Formel IV bedeutet

$$\begin{array}{c}
O \\
R^{8}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^{11} \\
R^{9}
\end{array}$$
(IV) ,

wobei die Substituenten R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} folgende Bedeutung haben:

10 R^8 , R^9 , R^{10} unabhängig voneinander, die für die Reste R^2 , R^3 , R^4 beschriebene Bedeutung haben und gleich oder verschieden von den Resten R^2 , R^3 , R^4 sein können,

R11 CHR5R6, R5

oder zwei benachbarte Reste R⁸, R⁹, R¹⁰, R⁶ unabhängig voneinander ein substituiertes oder unsubstituiertes Arylalkylidenacetal oder ein Alkylidenacetal bilden können,

20 Q O, NH

X O, NR12

Y 0, S

 R^{12} Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes $C_1 \cdot C_{10} \cdot Alkyl$, $C_3 \cdot C_8 \cdot Cycloalkyl$, Aryl, Hetaryl, Arylalkyl.

25

6. Funktionalisierte feste Phase der Formel III

$$(P)$$
— Y — (L) — SH (III) ,

30

45

in der

- (P) eine feste Phase
- (L) einen aliphatischen Linker mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen,
- 35 Y O, S bedeutet.
- Verbindungen der Formel III nach Anspruch 6, wobei die feste Phase (P) Keramik, Glas, Latex, funktionalisierte quervernetzte Polystyrole, Polyacrylamide, Silicagele oder Harze bedeutet.
 - 8. Verwendung eines Verfahrens gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Substanzbibliotheken.

9. Verfahren zur Herstellung von Substanzbibliotheken, die eine Vielzahl von Verbindungen der allgemeinen Formel V,

10 enthalten,

in der die Reste R1 bis R4, die unter Anspruch 5 genannte Bedeutung haben, und R13 substituiertes oder unsubstituiertes C_3-C_{20} -Alkenyl, C_1-C_{20} -Alkyl, C_1-C_5 -Alkylhetaryl, C_3-C_{10} -Cycloalkyl oder ein- bis viermal verbrücktes substituiertes oder unsubstitutiertes C5-C25-Cycloalkyl, das mit mindestens einem 15 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe C1-C10-Alkyl, C_3 - C_{10} -Alkenyl, CO, COO-(C_1 - C_{10} -Alkyl), OH, O-(C_1 - C_{10} -Alkyl), O-Alkylhetaryl oder O-Alkylaryl substituiert sein kann oder substituierte oder unsubstituierte Mono-, Di- oder Oligosaccharide oder Hydroxycarbonsäuren, bedeutet, dadurch ge-20 kennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5 in Gegenwart mindestens eines thiophilen Reagenz und mindestens eines Alkohols (= R¹³OH) von der funktionalisierten festen Phase abspaltet.

10. Verfahren zur Herstellung von Substanzbibliotheken, die eine Vielzahl von Verbindungen der allgemeinen Formel V

35 enthalten,

40

45

in der die Reste R¹ bis R⁴, die unter Anspruch 5 genannte Bedeutung haben, und R¹³ Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5 in Gegenwart von Bromonium-Ionen von der funktionalisierten festen Phase abspaltet.

11. Verwendung der nach den Ansprüchen 8 bis 10 erhaltenen Substanzbibliotheken im Massenscreening.

12. Verwendung von Verbindungen der Formel III gemäß Anspruch 6, als funktionalisierte feste Phase für organische Synthesen, für chromatographische Verfahren, zur Immobilisierung von Wirkstoffen oder Antigenen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte ional Application No PCT/EP 97/02393

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER 1PC 6 C07H5/10 C07H C08B37/00 A61K31/70 C07H3/06 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) CO7H A61K CO8B IPC 6 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Relevant to claim No. Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages 1,8-11 WO 95 03315 A (OXFORD GLYCOSYSTEMS LTD Α ;CAMPION COLIN (GB); ALI MEZHER HUSSEIN (G) 2 February 1995 see the whole document US 5 412 087 A (MCGALL GLENN H ET AL) 2 1,6 Α May 1995 see the whole document . US 5 399 501 A (POPE MARK R ET AL) 21 6 March 1995 see figures 3-6 US 5 237 016 A (GHOSH SOUMITRA S ET AL) 6 A 17 August 1993 see figures 1-6 -/--Patent family members are listed in annex. Further documents are listed in the continuation of box C. Х X Special categories of cited documents : "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance. invention "E" earlier document but published on or after the international *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or involve an inventive step when the document is taken alone which is cited to establish the publication date of enother citation or other special reason (as specified) document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or ments, such combination being obvious to a person skilled other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of mailing of the international search report Date of the actual completion of the international search 27. 10. 97 20 October 1997 Authorized officer Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijawijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Scott, J Fax: (+31-70) 340-3016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

inte 'lonal Application No
PCT/EP 97/02393

	_	PCI/EP 9/	/02393
C.(Continua	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	,,,	
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.
Α	M.SCHUSTER ET AL.: "Solid-Phase Chemical-Enzymatic Sythesis of Glycopeptides and Oligosaccharides." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 116, no. 3, 9 February 1994, DC US, pages 1135-1136, XP002044053 cited in the application see the whole document		1
A	L.YAN ET AL.: "Glycosylation on the Merrifield Resin Using Anomeric Sulfoxides." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 116, no. 15, 27 July 1994, DC US, pages 6953-6954, XP002044054 cited in the application see the whole document		1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 91, no. 5, 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 35296g, R.T.LEE ET AL.: "A Simple Method for the Preparation of Polyacrylamide Gels Containing Thioglycoside Ligands." page 279; column 2; XP002044055 see abstract & ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, vol. 95, no. 1, 1979, pages 260-269,		1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

tote: 'lonal Application No
PC I / EP 97/02393

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9503315 A	02-02-95	AU 7193494 A	20-02-95
US 5412087 A	02-05-95	AU 675054 B AU 3148193 A AU 4110793 A CA 2124087 A EP 0624059 A JP 7506561 T WO 9309668 A WO 9322680 A	23-01-97 15-06-93 29-11-93 27-05-93 17-11-94 20-07-95 27-05-93 11-11-93
US 5399501 A	21-03-95	CA 2015938 A DE 69029873 D DE 69029873 T EP 0396116 A ES 2099699 T JP 2304364 A	02-11-90 20-03-97 07-08-97 07-11-90 01-06-97 18-12-90
US 5237016 A	17-08-93	AU 636333 B AU 5085090 A CA 2044173 A EP 0452420 A IL 92979 A IL 109584 A JP 4503157 T WO 9007582 A US 5478893 A US 5663242 A	29-04-93 01-08-90 06-07-90 23-10-91 26-08-94 27-11-95 11-06-92 12-07-90 26-12-95 02-09-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int vitionales Aktenzeichen PCT/EP 97/02393

KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES PK 6 C07H5/10 C07H3/06 C08B37/00 A61K31/70 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) CO7H A61K CO8B Recherchierte aber nicht zum Mindestprütstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. Α WO 95 03315 A (OXFORD GLYCOSYSTEMS LTD 1.8-11 ; CAMPION COLIN (GB); ALI MEZHER HUSSEIN (G) 2.Februar 1995 siehe das ganze Dokument US 5 412 087 A (MCGALL GLENN H ET AL) Α 1,6 2.Mai 1995 siehe das ganze Dokument US 5 399 501 A (POPE MARK R ET AL) Α 6 21.März 1995 siehe Abbildungen 3-6 A US 5 237 016 A (GHOSH SOUMITRA S ET AL) 17.August 1993 siehe Abbildungen 1-6 -/--Weitere Veröffentlichungen eind der Fortsetzung von Feld C zu lx I Siehe Anhang Patentfamilie Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsem anzusehen ist Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden. Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberights **27.10.97** 20.0ktober 1997 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijewijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Scott, J Fax: (+31-70) 340-3016

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int tionales Aktenzeichen
PCT/EP 97/02393

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	PUI/EP 97	702393		
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
ategone°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht komm	enden Teile	Betr. Anspruch Nr.		
A	M.SCHUSTER ET AL.: "Solid-Phase Chemical-Enzymatic Sythesis of Glycopeptides and Oligosaccharides." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 116, Nr. 3, 9.Februar 1994, DC US, Seiten 1135-1136, XP002044053 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument		1		
4	L.YAN ET AL.: "Glycosylation on the Merrifield Resin Using Anomeric Sulfoxides." JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 116, Nr. 15, 27.Juli 1994, DC US, Seiten 6953-6954, XP002044054 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	·	1		
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 91, no. 5, 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 35296g, R.T.LEE ET AL.: "A Simple Method for the Preparation of Polyacrylamide Gels Containing Thioglycoside Ligands." Seite 279; Spalte 2; XP002044055 siehe Zusammenfassung & ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, Bd. 95, Nr. 1, 1979, Seiten 260-269,				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlicht. un, die zur seiben Patentfamilie gehören

Inter Conales Aktenzeichen
PC:/EP 97/02393

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9503315 A	02-02-95	AU 7193494 A	20-02-95
US 5412087 A	02-05-95	AU 675054 B AU 3148193 A AU 4110793 A CA 2124087 A EP 0624059 A JP 7506561 T WO 9309668 A	23-01-97 15-06-93 29-11-93 27-05-93 17-11-94 20-07-95 27-05-93
US 5399501 A	21-03-95	WO 9322680 A CA 2015938 A DE 69029873 D DE 69029873 T EP 0396116 A ES 2099699 T	11-11-93 02-11-90 20-03-97 07-08-97 07-11-90 01-06-97
US 5237016 A	.17-08-93	JP 2304364 A AU 636333 B AU 5085090 A CA 2044173 A EP 0452420 A IL 92979 A IL 109584 A JP 4503157 T WO 9007582 A US 5478893 A	18-12-90